

PEUT-ON SORTIR DE L'EMBROUILLAMINI RELATIF AUX CONTRACEPTIFS ORAUX ET AUX CANCERS CUTANÉS ?

G.E. PIÉRARD (1), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2), P. QUATRESOOZ (3), F. KRIDELKA (4), U. GASPARD (5),
LE GROUPE MOSAN D'ETUDES DES TUMEURS PIGMENTAIRES (GMETP)*

RÉSUMÉ : La peau contient des récepteurs hormonaux, en particulier ceux pour les estrogènes, la progestérone et les androgènes. Les hormones stéroïdiennes des contraceptifs oraux ont une influence sur la peau, en particulier sur le contrôle du cycle cellulaire, la réplication de l'ADN, l'apoptose et d'autres fonctions cellulaires. Certains mécanismes sous l'influence des estrogènes peuvent potentiellement promouvoir le développement de tumeurs. La question de l'implication des contraceptifs oraux dans le risque de développement de cancers cutanés, en particulier le mélanome, reste un sujet de préoccupation. Il apparaît que les hormones stéroïdiennes n'augmenteraient pas de manière significative le risque de développement d'un cancer cutané quand le niveau d'exposition aux estrogènes n'est pas excessif.

MOTS-CLÉS : Cancer - Contraceptif - Estrogène - Mélanome

INTRODUCTION

Les contraceptifs oraux ont une longue histoire d'utilisation dans le monde occidental. Ils ont révolutionné le tissu social et culturel des populations concernées. Il n'en reste pas moins vrai que les effets biologiques au long terme restent encore sujets à des débats. En particulier, le rôle des hormones stéroïdiennes en tant que carcinogène ou promoteur tumoral, reste à ce jour un domaine actif de recherche.

Au niveau de la peau, la cancérogenèse potentiellement favorisée par des hormones stéroïdiennes est un sujet qui a fait l'objet de nombreux travaux. C'est le mélanome qui occupe le centre des préoccupations en ce domaine. Les observations épidémiologiques du Groupe Mosan d'Etude des Tumeurs Pigmentaires ont rapporté, avec une grande constance, un risque plus élevé de mélanome cutané chez la femme en âge de procréation (1-3). Comme aucune information concernant l'usage de contraceptifs oraux n'était disponible dans ce travail, l'influence de ceux-ci n'a pas pu être évaluée. Dans une compilation de la littérature publiée dans la Revue Médicale de Liège, nous nous étions interrogés sur l'influence du climat hormonal de la grossesse

CAN WE SORT OUT FROM THE JUMBLE ABOUT ORAL CONTRACEPTIVES AND SKIN CANCERS ?

SUMMARY : Skin contains various hormonal receptors, particularly those for estrogens, progesterone and androgens. Steroid hormones of oral contraceptives affect the skin, in particular the control of the cell cycle, DNA replication, apoptosis and other cellular functions. Some estrogen-responsive pathways have the potential to promote tumor development. The question of whether oral contraceptives increase the risk for the development of skin cancer, particularly melanoma, remains an area of concern. There is some evidence that steroid hormones present in oral contraceptives do not significantly increase the risk of developing skin cancer when estrogen exposure is not excessive.

KEYWORDS : Cancer - Contraceptive - Estrogen - Melanoma

sur le risque d'apparition d'un mélanome (4). Les données disponibles étaient rassurantes à ce sujet.

Nous rapportons ici une synthèse de la littérature récente, s'adressant au risque de cancérogenèse cutanée chez la femme sous contraceptif oral.

HORMONES ET CONTRACEPTION ORALE

La prévention de l'ovulation par les contraceptifs oraux repose sur l'effet des estrogènes associés aux progestatifs administrés. L'estrogène communément administré est l'éthinylestradiol à des doses habituellement comprises entre 20 et 35 µg, bien que d'anciennes compositions aient utilisé des doses plus élevées de 50 ou même 100 µg. Un progestatif lui est combiné. Les progestatifs modernes sont divers, incluant l'acétate de chlormadinone, le lynestrénol, le norgestrel, le levonorgestrel, le désogestrel, le gestodène, le norgestimate, la drospirénone et le diénogest.

Les contraceptifs oraux actuellement sur le marché sont hautement performants dans la prévention des grossesses. Ils sont globalement bien tolérés et, les associations oestro-progestatives

(1) Chargé de Cours, Chef de Service, (2) Chargé de Cours adjoint, Chef de Laboratoire, (3) Maître de Conférence, Chef de Laboratoire, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.

(4) Chef de Clinique, CHU ND Bruyères, Service de Gynécologie, (5) Professeur Ordinaire, Chef de Service, Service de Gynécologie, CHU du Sart Tilman, Liège.

* Composition du GMETP : Drs. J.E. Arrese, G. Blaise, R. Bourguignon, C. Braham, M. Broux, N. Claessens, F. Cornil, M. Damseaux, J.M. Darcis, J. Dehavay, P. Delvoye, C. Flagothier, A.L. Fraiture, C. Franchimont, I. Fumal, F. Goffin, F. Henry, J.F. Hermanns, T. Lè, M. Lesuisse, C. Letawe, B. Letot, O. Martalo, F. Mauhin, A. Nikkels, P. Paquet, G.E. Piérard, P. Quatresooz, N. Tassoudji, L. Thirion, E. Uhoda, I. Uhoda, V. Willemaers.

apportent aussi des bénéfices autres que ceux de la contraception (5, 6).

MÉCANISMES D'ACTION GÉNOMIQUE ET NON GÉNOMIQUE DES HORMONES STÉROÏDIENNES

Les estrogènes, la progestérone et les androgènes agissent par des voies génomiques et non génomiques dans le contrôle de certaines fonctions cellulaires incluant le cycle de prolifération. Les récepteurs à ces hormones sont des membres de la superfamille des récepteurs aux hormones stéroïdiennes et thyroïdiennes. La voie génomique agit par la fixation de l'hormone à son récepteur nucléaire spécifique, ce qui conduit directement à la transcription de gènes hormono-dépendants (7).

Deux récepteurs distincts pour les estrogènes (ER) sont décrits: ER α et ER β . L'activation de ER α a été particulièrement étudiée au niveau du sein et de l'utérus. Elle induit l'expression de récepteurs à la progestérone (PR), ainsi que celle de «l'Epidermal Growth Factor» (EGF) et de son récepteur. D'autres facteurs tels que c-fos et c-myc sont également induits par les estrogènes (8). La liaison estrogène-ER interagit également avec la famille de facteurs de transmission AP-1 (activator protein-A) (9). Le site AP-1 sur l'ADN devient alors un élément «quasi-hormone-dépendant», amplifiant les effets des estrogènes, en particulier au niveau du cycle de division cellulaire (10).

Les deux isotypes de PR, PRA et PRB, peuvent former des homo- et des hétérodimères (11). Les connaissances relatives à ces récepteurs sont encore très fragmentaires au niveau de la peau et de ses cancers. L'expression des PR dans la peau est cependant considérée comme étant susceptible d'exercer des effets biologiques.

Le récepteur aux androgènes (AR) est impliqué dans les réponses à la testostérone, la 5 α -dihydrotestostérone et, à un moindre degré, à la déhydroépiandrostérone (ce dernier plutôt après conversion vers des androgènes forts). Deux isotypes ARA et ARB seraient présents dans la peau, mais la forme ARB serait prédominante (12). L'expression relative de ces AR pourrait être perturbée au cours de la carcinogenèse, comme cela a été montré pour les cancers du côlon (13).

En plus des effets nucléaires, les hormones stéroïdiennes exercent également des effets directs dans le cytosol et les membranes cellulaires (14). Ceci pourrait être pertinent au niveau de la peau. La voie non génomique la mieux étudiée à ce jour est la liaison d'estrogènes à des ER et d'autres récepteurs transmembranaires (14).

Il existe au moins deux voies non génomiques d'action des estrogènes au niveau de la membrane cellulaire. C'est ainsi que ER α se retrouve à la fois au niveau du noyau et de la membrane cytoplasmique. Cette dernière localisation pourrait contrôler les flux ioniques et certaines voies de signalisation (15). Un autre récepteur membranaire GPR-30 lie les estrogènes et des anti-estrogènes (16). GPR-30 contrôle l'activité des récepteurs à l'EGF et freine la phosphorylation de ras.

EXPRESSION DES RÉCEPTEURS STÉROÏDIENS DANS LA PEAU

La présence de ER, notamment ER β , a été montrée dans la peau, en particulier dans l'épiderme, les glandes sébacées, les follicules pileux et les conduits sudoripares (17). Divers ligands estrogène-like peuvent activer les ER. L'estradiol se fixe avec une affinité égale sur les ER α et les ER β , alors que les phytoestrogènes ont plus d'affinité pour les ER β .

Les kératinocytes, les glandes sébacées et sudoripares ainsi que les follicules pileux possèdent des AR. De plus, la synthèse de ligands hormonaux survient dans la peau. Par exemple, l'androgène faible déhydroépiandrostérone peut être transformé, après conversion intermédiaire, en un androgène puissant, la dihydrotestostérone (18), mais également en estrogènes (19), comme c'est le cas des androgènes «aromatisables».

CANCÉROGENÈSE HORMONALE DANS LA PEAU

L'ensemble des faits mentionnés ci-dessus suggère que la peau est un organe cible pour les estrogènes, la progestérone et les androgènes. Dès lors, la carcinogenèse à médiation hormonale au niveau des cellules cutanées apparaît comme un risque potentiel de la contraception orale. Cependant, distinguer le risque théorique du risque réel en ce domaine est une estimation délicate à mener à bien. Il faut en effet considérer les effets propres à chaque hormone, le métabolisme de ces hormones dans la peau, leurs interactions potentielles, ainsi que la présence combinée d'isotypes de plusieurs récepteurs dont le nombre et la fonctionnalité sont probablement variables. Les effets biologiques peuvent ainsi apparaître additionnels, synergiques ou compétitifs.

Il est admis que l'exposition répétée aux rayons ultraviolets (UV) est responsable de dégâts au niveau de l'ADN se traduisant par des mutations qui sont plus ou moins réparées par

des mécanismes complexes (20). Les dommages provoqués par les UV peuvent rester dormants pendant de nombreuses années, jusqu'à ce qu'un agent promoteur tel qu'une hormone ou un agent oncogène intervienne. Dans ce cadre, un estrogène peut devenir un agent mutagène potentiel pour l'ADN et un agent promoteur pour une cellule déjà porteuse de mutations.

Si les hormones stéroïdiennes augmentent le risque de cancers cutanés, il est possible qu'elles le fassent via l'inhibition de l'expression de supprimeurs tumoraux comme les protéines p53 et p19. En revanche, la progestérone aurait un effet anti-carcinogène en augmentant la protéine p53 (21). Cependant, si le gène p53 est muté, l'effet de la progestérone pourrait être inversé.

Alors que des récepteurs aux hormones stéroïdiennes sont présents en peau non néoplasique, une étude a suggéré leur *quasi* absence dans les carcinomes basocellulaires et spinocellulaires (22). Ce fait peut être mis en parallèle avec l'incidence très faible de ces carcinomes chez les femmes jeunes (23).

Le mélanome cutané a souvent été rapporté être répondeur à certaines hormones. Les bases biologiques d'un effet possible des contraceptifs oraux sont plausibles (24). Certains mélanomes exprimeraient des ER (25, 26). De plus, des études *in vitro* ont montré des effets positifs ou négatifs des estrogènes et des androgènes sur la croissance de cellules de mélanome (27, 28).

ÉPIDÉMIOLOGIE DU MÉLANOME ET CONTRACEPTION ORALE

L'épidémiologie particulière du mélanome cutané chez la femme en âge de procréation (1, 2, 29) suggère la possibilité d'une intervention des estrogènes. Les premiers travaux appuyant l'hypothèse d'une influence négative des contraceptifs oraux ne sont pas apparus convaincants, car d'autres facteurs actifs sur le mélanome n'avaient pas été pris en considération (30). Des études plus récentes, réalisées à grande échelle (24, 31, 32), n'ont pas retrouvé un facteur de risque lié aux contraceptifs oraux pour la survenue d'un mélanome cutané. Une autre étude portant sur une cohorte de 183.693 femmes a cependant indiqué un doublement du risque de mélanome chez les femmes sous contraceptif oral depuis plus de 10 ans (33). Une des raisons évoquées était les doses plus élevées d'estrogènes contenues dans les anciens contraceptifs.

CONCLUSIONS

Les études épidémiologiques au sujet de l'association possible entre la prise de contraceptifs oraux et le développement d'un mélanome laissent subsister un doute (29). En tout état de cause, l'ensemble du groupe des femmes en âge de procréation est plus susceptible de développer un mélanome que les hommes de même âge (1, 2). Qu'elles soient ou non sous contraception orale, les jeunes femmes devraient donc adhérer aux mesures préconisées de prévention de cancers cutanés, en particulier la protection solaire. Pour cette facette de la santé, le choix du contraceptif oral devrait favoriser les formulations renfermant un faible dosage hormonal.

BIBLIOGRAPHIE

1. Piérard-Franchimont C, Arrese JE, Cornil F, et al.— Les mélanomes cutanés, un spectre de cancers émergents chez la femme en région wallonne. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 495-499.
2. Quatresooz P, Uhoda I, Fumal I, et al.— Revisiting the gender-linked melanoma burden. *Dermatology*, 2004, **209**, 197-201.
3. Quatresooz P, Hustinx R, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Le mélanome cutané dans une perspective liégeoise. Actualisation de son épidémiologie et avancées diagnostiques. *Rev Med Liège*, 2007, **62**, S52-S55.
4. Uhoda I, Piérard-Franchimont C, Arrese JE, et al.— Comment j'explore... une tache noire au cours de la grossesse. Une tâche parfois difficile pour le clinicien. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 766-769.
5. Piérard-Franchimont C, Gaspard V, Lacante P, et al.— A quantitative biometrological assessment of acne and hormonal evaluation in young women using a triphasic low-dose oral contraceptive containing gestodene. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2000, **5**, 275-286.
6. Goffin V, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Lowette® un contraceptif pour traiter l'acné de la jeune femme. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 261-263.
7. Onate SA, Tsai SY, Tsai MJ, et al.— Sequence and characterization of a coactivator for the steroid hormone receptor superfamily. *Science*, 1995, **270**, 1354-1357.
8. Carroll JS, Swarbrick A, Musgrove EA, et al.— Mechanisms of growth arrest by c-myc antisense oligonucleotides in MCF-7 breast cancer cells : implications for the antiproliferative effects of antiestrogens. *Cancer Res*, 2002, **62**, 3126-3131.
9. Webb P, Nguyen P, Valentine C, et al.— The estrogen receptor enhances AP-1 activity by two distinct mechanisms with different requirements for receptor transactivation functions. *Mol Endocrinol*, 1999, **13**, 1672-1685.
10. Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, et al.— Estrogen receptor pathways to AP-1. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2000, **74**, 311-317.
11. Lessey BA, Alexander PS, Horwitz KB.— The subunit structure of human breast cancer progesterone receptors: characterization by chromatography and photoaffinity labelling. *Endocrinology*, 1983, **112**, 1267-1274.

12. Wilson CM, McPhaul MJ.— A and B forms of the androgen receptor are present in human genital skin fibroblasts. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**, 1234-1238.
13. Catalano MG, Pfeffer U, Raineri M, et al.— Altered expression of androgen-receptor isoforms in human colon-cancer tissues. *Int J Cancer*, 2000, **86**, 325-330.
14. Ho KJ, Liao JK.— Nonnuclear actions of estrogen. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, **22**, 1952-1961.
15. Harvey BJ, Doolan CM, Condliffe SB, et al.— Non-genomic convergent and divergent signalling of rapid responses to aldosterone and estradiol in mammalian colon. *Steroids*, 2002, **67**, 483-491.
16. Filardo EJ, Quinn JA, Frackelton AR, et al.— Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signalling axis. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**, 70-84.
17. Fraser D, Padwick ML, Whitehead M, et al.— Presence of an oestradiol receptor-related protein in the skin: changes during the normal menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol*, 1991, **98**, 1277-1282.
18. Labrie F, Luu-The V, Labrie C, et al.— Intracrinology and the skin. *Horm Res*, 2000, **54**, 218-229.
19. Nelson LR, Bulun SE.— Estrogen production and action. *J Am Acad Dermatol*, 2001, **45**, S116-S124.
20. Nikkels AF, Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Photobiologie moléculaire. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, S21-S33.
21. Dai D, Litman ES, Schonteich E, et al.— Progesterone regulation of activating protein-1 transcriptional activity: a possible mechanism of progesterone inhibition of endometrial cancer cell growth. *J Steroid Biochem mol Biol*, 2003, **87**, 123-131.
22. Rogers GS, Flowers JL, Pollack SV, et al.— Determination of sex steroid receptor in human basal cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*, 1988, **18**, 1039-1043.
23. Uhoda I, Quatresooz P, Fumal I, et al.— Updating trends in cutaneous cancers in south-east Belgium. *Oncol Rep*, 2004, **12**, 111-114.
24. Gefeller O, Hassan K, Wille L.— Cutaneous malignant melanoma in women and the role of oral contraceptives. *Br J Dermatol*, 1998, **138**, 122-124.
25. Ladanyi A, Timar J, Bocsi J, et al.— Sex-dependent liver metastasis of human melanoma lines in SCID mice. *Melanoma Res*, 1995, **5**, 83-86.
26. Miller JG, Gee J, Price A, et al.— Investigation of oestrogen receptors, sex steroids and soluble adhesion molecules in the progression of malignant melanoma. *Melanoma Res*, 1997, **7**, 197-208.
27. Richardson B, Price A, Wagner M, et al.— Investigation of female survival benefit in metastatic melanoma. *Br J Cancer*, 1999, **80**, 2025-2033.
28. Kanda N, Watanabe S.— 17 beta-estradiol, progesterone, and dihydrotestosterone suppress the growth of human melanoma by inhibiting interleukin-8 production. *J Invest Dermatol*, 2001, **117**, 274-283.
29. Leslie KK, Espey E.— Oral contraceptives and skin cancer. Is there a link? *Am J Clin Dermatol*, 2005, **6**, 349-355.
30. Beral V, Ramcharan S, Faris R.— Malignant melanoma and oral contraceptive use among women in California. *Br J Cancer*, 1977, **36**, 804-809.
31. Pfahlberg A, Hassan K, Wille L, et al.— Systematic review of case-control studies: oral contraceptives show no effect on melanoma risk. *Public Health Rev*, 1997, **25**, 309-315.
32. Karagas MR, Stukel TA, Dykes J, et al.— A pooled analysis of 10 case-control studies of melanoma and oral contraceptive use. *Br J Cancer*, 2002, **86**, 1085-1092.
33. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, et al.— Oral contraceptive use and risk of melanoma in premenopausal women. *Br J Cancer*, 1999, **81**, 918-923.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : gerald.pierard@ulg.ac.be